



• 专题论著 •



黄 蕊，四川大学华西医院核医学科主任医师，博士研究生导师，放射性核素治疗组组长。中华医学会核医学分会第十届委员会青年委员会委员，四川省医学会核医学专业委员会第九届委员会副主任委员，中国临床肿瘤学会甲状腺癌专家委员会常务委员兼秘书长，四川省医师协会核医学科医师分会第三届委员会常委，四川省肿瘤学会甲状腺癌专业委员会副主任委员，《中华核医学与分子影像杂志》《医学装备杂志》通讯编委，国家自然科学基金项目同行评议专家。主持国家自然科学基金面上项目一项，国家自然科学基金青年项目一项，四川省科技局支撑项目一项及GCP项目六项。参与中华医学会核医学分会《¹³¹I治疗格雷夫斯甲亢指南（2021版）》《氯化锶 [⁸⁹Sr] 治疗转移性骨肿瘤专家共识（2017年版）》撰写，参与中国临床肿瘤学会《2021 CSCO分化型甲状腺癌诊疗指南》撰写。担任专著《¹³¹I治疗分化型甲状腺癌》和教材《核医学（第2版）》副主编，参编由Springer出版社出版的Nuclear Medicine全英文专著、《临床核医学》和《临床医学影像学》专著。研究方向主要包括放射性核素诊疗一体化开发及甲状腺癌的分子机制。

不同年龄儿童及青少年分化型甲状腺癌患者的临床病理学特征与¹³¹I治疗分析

齐萌芳，田 甜，黄 蕊

四川大学华西医院核医学科，四川 成都 610041

[摘要] 背景与目的：既往研究已发现18岁以下的儿童及青少年分化型甲状腺癌（differentiated thyroid carcinoma, DTC）与成人DTC在临床病理学特征、远期预后等方面存在差异，但对其内部不同年龄段之间，特别是青春期前、围青春期和青春期的特征研究较少，因此本研究旨在探讨不同年龄组儿童及青少年DTC的临床病理学特征及首次¹³¹I治疗效果的差异。方法：回顾性分析四川大学华西医院2006年7月—2022年1月收治的156例儿童及青少年DTC患者。根据年龄分为青春期前（0岁<年龄≤10岁）、围青春（10岁<年龄≤14岁）及青春（14岁<年龄≤18岁）3组，比较3组的临床病理学特征、初始复发危险度分层、首次¹³¹I治疗后动态风险评估及刺激性甲状腺球蛋白（stimulated thyroglobulin, sTg）水平在首次¹³¹I治疗后的变化。结果：3组患者的性别、原发肿瘤最大直径、包膜侵犯、T分期、N分期及切除淋巴结阳性转移比例差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。3组患者的远处转移率分别为63.2%、42.1%和20.2%（ $\chi^2=16.839$, $P=0.000$ ），高危患者分别占88.9%、60.5%和46.4%（ $\chi^2=12.447$, $P=0.009$ ）。3组患者首次¹³¹I治疗后动态风险评估的差异有统计学意义（ $\chi^2=21.744$, $P=0.001$ ），其中3组患者的疗效满意（excellent response, ER）比例分别为10.5%、25.0%和38.1%；结构性疗效不佳（structural incomplete response, SIR）比例分别为68.4%、52.8%和25.8%；生化疗效不佳（biochemical incomplete response, BIR）比例分别为21.1%、13.9%和14.4%。63例患者接受了第2次¹³¹I治疗且TgAb低于40 U/mL，首次¹³¹I治疗后3组的中位sTg降幅分别为41.31%、38.02%和60.38%（ $H=4.642$, $P=0.098$ ）。结论：儿童及青少年DTC中0~10岁组患者的远处转移率和高危复发风险最高，首次¹³¹I治疗后ER的结局最少，青春期前儿童DTC的发生、发展机制和治疗值得进一步研究。

[关键词] 分化型甲状腺癌；儿童；青少年；临床病理学特征；¹³¹I

第一作者：齐萌芳（ORCID: 0000-0002-4733-7693），硕士在读 E-mail: 2955529532@qq.com

通信作者：黄 蕊（ORCID: 0000-0003-3191-0528），博士，主任医师、教授，四川大学华西医院核医学科放射性核素治疗组组长
E-mail: huang_rui@scu.edu.cn

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2022.05.005

中图分类号: R736.1 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2022)05-0404-06

Clinicopathological characteristics and ^{131}I treatment of differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents of different age groups QI Mengfang, TIAN Tian, HUANG Rui (Department of Nuclear Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China)

Correspondence to: HUANG Rui E-mail: huang_rui@scu.edu.cn

[**Abstract**] **Background and purpose:** Previous studies have found different clinicopathological characteristics and prognosis between differentiated thyroid carcinoma (DTC) in children and adolescents who are ≤ 18 years old and in adult. However, there are few studies comparing the characteristics within DTC in children and adolescents itself. In this study, the clinicopathological characteristics of DTC in children and adolescents and the response to the initial ^{131}I treatment were investigated in different age groups. **Methods:** One hundred and fifty-six cases of DTC in children and adolescents admitted to West China Hospital, Sichuan University from July 2006 to January 2022 were retrospectively analyzed. The cohorts were segregated into three age categories: prepubertal (0 year < age ≤ 10 years), peri-pubertal (10 years < age ≤ 14 years) and pubertal (14 years < age ≤ 18 years). Clinicopathological characteristics, initial recurrence risk, dynamic risk assessment after initial ^{131}I treatment and the percentage change of stimulated thyroglobulin (sTg) were compared among three age groups. **Results:** There was no statistically significant difference among three age groups in gender, maximum diameter of primary tumor, extrathyroidal invasion, T stage, N stage and positive metastasis proportion of dissected lymph node ($P > 0.05$). The proportion of distant metastasis in 0-10 years, 10-14 years and 14-18 years were 63.2%, 42.1% and 20.2%, respectively ($\chi^2 = 16.839$, $P = 0.000$). High-risk recurrence patients accounted for 88.9%, 60.5%, 46.4% in three age groups, respectively ($\chi^2 = 12.447$, $P = 0.009$). Dynamic risk assessment after initial ^{131}I treatment was obviously different among three age groups ($\chi^2 = 21.744$, $P = 0.001$). The excellent response (ER) rate in three groups was 10.5%, 25.0% and 38.1%, respectively. The structural incomplete response (SIR) rate was 68.4%, 52.8% and 25.8%, respectively. The biochemical incomplete response (BIR) rate was 21.1%, 13.9% and 14.4%, respectively. Sixty-three patients with TgAb less than 40 U/mL received the second ^{131}I treatment, and the median $\Delta\text{sTg}\%$ in three group was 41.31%, 38.02% and 60.38% ($H = 4.642$, $P = 0.098$), respectively. **Conclusion:** Patients aged 0-10 years had the highest proportion of distant metastasis and high-risk recurrence and lowest ER rate after initial ^{131}I treatment among DTC in children and adolescents. More effort is needed to study the carcinogenesis mechanism and treatment strategies of DTC in prepubertal children with DTC.

[**Key words**] Differentiated thyroid carcinoma; Children; Adolescent; Clinicopathological characteristics; ^{131}I

甲状腺癌是儿童和青少年最常见的内分泌系统恶性肿瘤,发病率逐年增加^[1-2],2012—2016年占有所有儿童恶性肿瘤的6%以上^[3]。2012—2016年,美国SEER数据库甲状腺癌年龄调整后的年发病率:儿童(5~9岁)为1.6/100万,青少年(15~19岁)为34.0/100万^[4]。90%以上儿童及青少年甲状腺癌均为分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC),主要包括甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)和甲状腺滤泡癌(follicular thyroid carcinoma, FTC)^[5]。2015年美国甲状腺协会(American thyroid association, ATA)指南^[6]规定儿童及青少年DTC的年龄上限为18岁。既往多项研究^[7-8]已发现,儿童及青少年DTC与成人DTC相比,原发肿瘤直径大,侵袭性

强,区域淋巴结转移和远处转移的比例更高,但对于其自身内部不同年龄段之间,特别是青春前期、围青春期和青春期的特征研究较少,因此本研究拟探讨不同年龄组儿童及青少年DTC的临床病理学特征及首次 ^{131}I 治疗效果的差异。

1 资料和方法

1.1 临床资料

回顾性分析四川大学华西医院2006年7月—2022年1月收治的甲状腺癌患者的临床资料,纳入标准为:①年龄 ≤ 18 岁;②均行甲状腺全切术,术后病理学检查证实为DTC;③术后半年内接受了首次 ^{131}I 治疗;④定期随访,且资料齐全。

1.2 方法和分组

收集患者原发肿瘤的临床病理学特征、首次¹³¹I治疗前后的甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)水平及影像学检查结果等。根据发病年龄将患者分为青春期前(0岁<年龄≤10岁)、围青春期(10岁<年龄≤14岁)及青春期(14岁<年龄≤18岁)3组,分别对比分析3个年龄组间原发肿瘤的最大直径、有无包膜侵犯、TNM分期、切除淋巴结阳性转移比例、病理学类型、初始复发危险度分层、首次¹³¹I治疗剂量,以及第1次¹³¹I治疗前和第2次¹³¹I治疗前刺激性Tg(stimulated Tg, sTg)水平,分别命名为sTg1和sTg2,计算sTg下降幅度: $\Delta sTg\%=(sTg1-sTg2)/sTg1 \times 100\%$ 。根据美国癌症联合会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)第8版进行TNM分期^[9],根据2015年ATA指南^[6]进行初始复发危险度分层和动态风险评估。初始复发危险度分为低危、中危和高危;动态风险评估分为疗效满意(excellent response, ER)、疗效不明确(indeterminate response, IDR)、生化疗效不佳(biochemical incomplete response, BIR)和结构性疗效不佳(structural incomplete response, SIR)^[10]。

1.3 统计学处理

采用SPSS 26.0统计软件对数据进行分析,分析3组患者的临床病理学特征及首次¹³¹I治疗效果的差异。计量资料不符合正态分布时用中位数(范围)表示,组间比较采用Kruskal-Wallis检验;计数资料用百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同年龄组间的临床病理学特征分析

经过筛选,本研究共纳入其中156例儿童及青少年DTC患者,发病年龄为4~18岁,男性38例(24.4%),女性118例(75.6%),男女比例为1.0:3.1,48例(30.7%)患者发生远处转移,均为肺转移。其中0~10岁组为19例

(12.2%),男女比例为1.0:1.4;10~14岁组为38例(24.1%),男女比例为1.0:2.8;14~18岁组为99例(62.7%),男女比例为1.0:4.0。3组患者的性别、原发肿瘤最大直径、包膜侵犯、T分期、N分期及切除淋巴结阳性转移比例差异无统计学意义($P>0.05$,表1)。但3组患者的病理学类型、远处转移率及初始复发危险度分层差异有统计学意义($P<0.05$)。0~10岁组的弥漫硬化性乳头状癌(diffuse sclerosing variant PTC, DSVPTC)占比高于10~14岁组和14~18岁组,3组分别为10.5%、2.6%和0.0% ($\chi^2=14.128$, $P=0.006$)。3组患者的远处转移率分别为63.2%、42.1%和20.2% ($\chi^2=16.839$, $P=0.000$);高危患者分别为88.9%、60.5%和46.4% ($\chi^2=12.447$, $P=0.009$)。

2.2 不同年龄组间首次¹³¹I治疗后的动态风险评估比较

研究所纳入的156例患者术后半年内均接受了首次¹³¹I治疗,除去4例失访患者外,0~10岁、10~14岁和14~18岁3个年龄组首次¹³¹I治疗的中位剂量分别为3.70(2.96~7.40)、3.70(1.11~7.40)和3.70(2.22~7.40)GBq,组间差异无统计学意义($H=3.495$, $P=0.174$)。3组的动态风险评估差异有统计学意义($\chi^2=21.744$, $P=0.001$),其中0~10岁组的ER比例最低,3组分别为10.5%、25.0%和38.1%;0~10岁组的SIR比例最高,3组分别为68.4%、52.8%和25.8%;0~10岁组的BIR比例也是最高,3组分别为21.1%、13.9%和14.4%;0~10岁组没有IDR(图1)。

2.3 不同年龄组¹³¹I治疗后的sTg变化

156例患者中,95例患者接受二次¹³¹I治疗,排除TgAb≥40 U/mL的患者,共纳入63例患者,51例(81%)患者首次¹³¹I治疗后sTg下降,3组患者的中位 $\Delta sTg\%$ 分别为41.31%、38.02%和60.38%,组间差异无统计学意义($H=4.642$, $P=0.098$,表2)。其中42例患者的sTg降幅大于30%,3组病例数分别为7例(70.0%)、7例(53.8%)和28例(70.0%) ($\chi^2=1.212$, $P=0.546$)。

表1 儿童及青少年DTC不同年龄组临床病理特征比较

Tab. 1 The clinicopathological characteristics by age in DTC in children and adolescents

[n (%)]

Clinicopathological characteristic	0-10 (N=19)	10-14 (N=38)	14-18 (N=99)	Statistical value	P value
Gender				$\chi^2=4.255$	0.119
Male	8 (42.1)	10 (26.3)	20 (20.2)		
Female	11 (57.9)	28 (73.7)	79 (79.8)		
Tumor diameter D/cm median (range) (N=123)	2.5 (1.0-5.0)	3.0 (0.0-6.0)	2.9 (0.0-8.0)	$H=0.801$	0.670
Extrathyroidal invasion (N=129)				$\chi^2=1.998$	0.368
No	5 (33.3)	17 (51.5)	43 (53.1)		
Yes	10 (66.7)	16 (48.5)	38 (46.9)		
T stage (N=129)				$\chi^2=4.683$	0.096
T ₀₋₃	8 (53.3)	18 (54.5)	59 (72.8)		
T ₄	7 (46.7)	15 (45.5)	22 (27.2)		
N stage				$\chi^2=7.509$	0.088*
N ₀	2 (11.1)	0 (0.0)	7 (7.2)		
N _{1a}	2 (11.1)	5 (13.5)	25 (25.8)		
N _{1b}	14 (77.8)	32 (86.5)	65 (67.0)		
Percentage of lymph node metastasis (N=127)				$\chi^2=4.265$	0.119
≤50%	12 (92.3)	21 (65.6)	52 (63.4)		
>50%	1 (7.7)	11 (34.4)	30 (36.6)		
Pathologic types				$\chi^2=14.128$	0.006*
CPTC	15 (78.9)	36 (94.8)	97 (98)		
FVPTC	1 (5.3)	1 (2.6)	0 (0.0)		
DSVPTC	2 (10.5)	1 (2.6)	0 (0.0)		
FTC	1 (5.3)	0 (0.0)	2 (2.0)		
Distant metastases				$\chi^2=16.839$	0.000
M ₀	7 (36.8)	22 (57.9)	79 (79.8)		
M ₁	12 (63.2)	16 (42.1)	20 (20.2)		
Initial recurrence risk (N=153)				$\chi^2=12.447$	0.009*
Low risk	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (5.2)		
Intermediate risk	2 (11.1)	15 (39.5)	47 (48.4)		
High risk	16 (88.9)	23 (60.5)	45 (46.4)		

CPTC: Classic PTC; FVPTC: Follicular variant PTC; DSVPTC: Diffuse sclerosing variant PTC. *: Fisher's exact test.

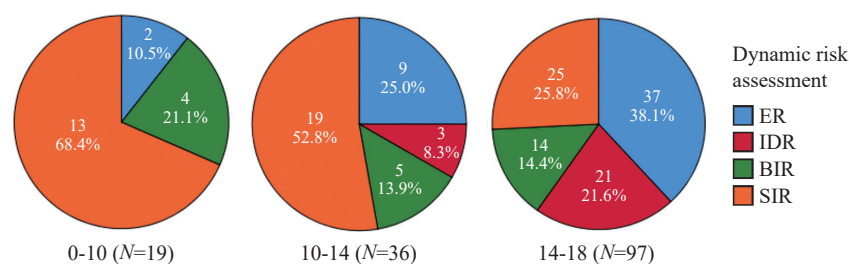
图1 儿童及青少年DTC不同年龄组首次¹³¹I治疗后疗效比较Fig. 1 Dynamic risk assessment after initial ¹³¹I treatment by age in DTC in children and adolescents

表2 儿童及青少年DTC不同年龄组首次¹³¹I治疗前后血清sTg变化

Tab. 2 Serum sTg value change before and after initial ¹³¹I treatment by age in DTC in children and adolescents

Item	0-10 (N=10)	10-14 (N=13)	14-18 (N=40)	H value	P value
¹³¹ I dose D/GBq	3.70 (3.70-5.55)	3.70 (2.96-7.40)	3.7 (2.96-7.40)	2.014	0.365
sTg1 ρ _B /(ug·L ⁻¹)	143.35 (9.90-1 000.00)	212.90(3.00-4 240.00)	32.70 (0.13-3 381.00)	7.219	0.027
sTg2 ρ _B /(ug·L ⁻¹)	81.76 (0.34-2 757.00)	115.90 (1.24-3 886.00)	8.22 (0.04-2 954.00)	7.433	0.024
Δ sTg%	41.31%	38.02%	60.38%	4.642	0.098

3 讨 论

本研究中,随着年龄增长,儿童及青少年DTC占比逐渐增加,0~10岁组最少,约占10%,男女比例约1:1,进入围青春期和青春期,女性患病率逐渐高于男性,这与Hogan等^[11]的研究结论相似,青春期前男女发病率基本相同,青春后期男女发病率比例为1:4,这可能与围青春期及青春期雌激素水平逐渐开始接近成人有关。既往研究^[12]发现,儿童DTC与成人DTC相比具有更明显的局部侵犯和淋巴结转移,Okada等^[13]研究发现,儿童DTC颈部淋巴结转移比例高达40%~80%,而成人仅为20%~50%,远处转移最易发生在肺部,占20%~30%,骨、脑及其他组织转移罕见。因为本研究纳入的都是接受¹³¹I治疗的患者,淋巴结转移比例更高,达到94%,远处转移占31%,均为肺转移。

Chow等^[14]研究证明,术后给予¹³¹I时,可以有效地降低儿童DTC的复发率,延长疾病的特异性生存期。本研究对首次¹³¹I治疗的效果进行评估,81%的DTC患者在治疗后sTg均有所下降;3个年龄组均有超过一半的患者sTg降幅超过30%,组间差异无统计学意义。但3组患者的ER比例在0~10岁组中最低,主要是该组患者具有最高的远处转移率,1次治疗难以达到ER。

由此可见,虽然10岁以下儿童DTC的发病率不足2/100万^[4],但这一年龄段的患者DTC恶性程度更高,患者长期带瘤生存,难以达到ER,这可能与分子病理学及遗传学特征密切相关。Lee等^[15]研究发现,在10岁以下的PTC患儿组中92.9%的患儿会出现融合的致癌基因,主要为

RET、*ALK*和*NTRK*等基因发生融合,15~19岁组仅有13.5%的患者发生基因融合,而以基因*BRAF* V600E为主的点突变主要发生在15~19岁组,频率高达65.4%。基因融合的儿童及青少年PTC患者相比点突变儿童及青少年PTC患者分期更晚且预后更差^[16],特别是10岁以下儿童DTC患者有更高比例的远处转移,因此¹³¹I治疗后也多处于SIR和BIR。

已有研究^[15]报道,融合基因抑制剂靶向药物可抑制肿瘤生长,恢复或提高肿瘤细胞对¹³¹I的摄取能力,这为具有融合基因的难治性儿童及青少年DTC提供了联合治疗的新思路。

本研究有一定局限性,首先为回顾性研究,纳入病例较少,且部分患者术中及术后资料缺失,可能使统计学分析结果产生偏倚。其次只有少数患者进行了基因检测,未能在结果中展示,也未能进一步分析不同年龄组儿童及青少年DTC的分子表征的差异。研究也只比较了1次¹³¹I治疗对疾病的改善情况,没有长期随访并比较3组儿童及青少年DTC患者的治疗结局。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

[1] CHO Y Y, JANG H W, JOUNG J Y, et al. Trends in thyroid cancer incidence in Korean children (1999–2012) based on palpation and nonpalpation detection methods [J]. *Eur Thyroid J*, 2015, 4(4): 252–259.

[2] VERGAMINI L B, FRAZIER A L, ABRANTES F L, et al. Increase in the incidence of differentiated thyroid carcinoma in children, adolescents, and young adults: a population-based study [J]. *J Pediatr*, 2014, 164(6): 1481–1485.

[3] PAULSON V A, RUDZINSKI E R, HAWKINS D S. Thyroid cancer in the pediatric population [J]. *Genes*, 2019, 10(9): 723.

- [4] HOWLADER N, NOONE A M, KRAPCHO M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2016, National Cancer Institute [EB/OL]. (2019–04) [2022–05–05]. https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/
- [5] 国家儿童医学中心, 国家儿童肿瘤监测中心, 中华医学会儿外科学分会, 等. 中国儿童甲状腺结节及分化型甲状腺癌专家共识 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35(20): 1521–1530.
- National Children's Medical Center, National Children's Tumor Surveillance Center, Pediatric Surgery Branch of Chinese Medical Association, et al. Expert consensus on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer for Chinese children [J]. Chin J Appl Clin Pediatr, 2020, 35(20): 1521–1530.
- [6] FRANCIS G L, WAGUESPACK S G, BAUER A J, et al. Management guidelines for children with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer [J]. Thyroid, 2015, 25(7): 716–759.
- [7] HAY I D, JOHNSON T R, KAGGAL S, et al. Papillary thyroid carcinoma (PTC) in children and adults: comparison of initial presentation and long-term postoperative outcome in 4432 patients consecutively treated at the mayo clinic during eight decades (1936–2015) [J]. World J Surg, 2018, 42(2): 329–342.
- [8] ALZHRANI A S, ALSWAILEM M, MORIA Y, et al. Lung metastasis in pediatric thyroid cancer: radiological pattern, molecular genetics, response to therapy, and outcome [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2019, 104(1): 103–110.
- [9] AMIN M B, GREENE F L, EDGE S B, et al. The eighth edition AJCC cancer staging manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging [J]. CA A Cancer J Clin, 2017, 67(2): 93–99.
- [10] HAUGEN B R, ALEXANDER E K, BIBLE K C, et al. 2015 American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American thyroid association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer [J]. Thyroid, 2016, 26(1): 1–133.
- [11] HOGAN A R, YING Z G, PEREZ E A, et al. Pediatric thyroid carcinoma: incidence and outcomes in 1 753 patients [J]. J Surg Res, 2009, 156(1): 167–172.
- [12] ALZHRANI A S, ALKHAFI D, TULI M, et al. Comparison of differentiated thyroid cancer in children and adolescents (≤ 20 years) with young adults [J]. Clin Endocrinol, 2016, 84(4): 571–577.
- [13] OKADA T, SASAKI F, TAKAHASHI H, et al. Management of childhood and adolescent thyroid carcinoma: long-term follow-up and clinical characteristics [J]. Eur J Pediatr Surg, 2006, 16(1): 8–13.
- [14] CHOW S M, LAW S C K, MENDENHALL W M, et al. Differentiated thyroid carcinoma in childhood and adolescence—clinical course and role of radioiodine [J]. Pediatr Blood Cancer, 2004, 42(2): 176–183.
- [15] LEE Y A, LEE H, IM S W, et al. *NTRK* and *RET* fusion-directed therapy in pediatric thyroid cancer yields a tumor response and radioiodine uptake [J]. J Clin Invest, 2021, 131(18): e144847.
- [16] POTTER S L, REUTHER J, CHANDRAMOHAN R, et al. Integrated DNA and RNA sequencing reveals targetable alterations in metastatic pediatric papillary thyroid carcinoma [J]. Pediatr Blood Cancer, 2021, 68(1): e28741.
- (收稿日期: 2022-04-06 修回日期: 2022-05-03)